



TITLE:

男子非淋菌性尿道炎の治療学的研究

AUTHOR(S):

熊本, 悦明; 酒井, 茂; 玉手, 広時; 郷路, 勉; 猪野毛, 健男; 田端, 重男; 丹田, 均; ... 田村, 利勝; 佐藤, 良美; 出口, 浩一

CITATION:

熊本, 悦明 ...[et al]. 男子非淋菌性尿道炎の治療学的研究. 泌尿器科紀要 1986, 32(8): 1203-1212

ISSUE DATE:

1986-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118878>

RIGHT:

男子非淋菌性尿道炎の治療学的研究

〔札幌STD研究会〕

札幌医科大学泌尿器科学教室（主任：熊本悦明教授）

熊本 悦明（代表）・酒井 茂

玉手皮膚泌尿器科医院（院長：玉手広時）

玉 手 広 時

札幌泌尿器科医院（院長：郷路 勉）

郷 路 勉

いのけ医院（院長：猪野毛健男）

猪 野 毛 健 男

田端皮膚泌尿器科医院（院長：田端重男）

田 端 重 男

東札幌三樹会病院（院長：丹田 均）

丹田 均・加藤 修爾・坂 丈敏

辺見医院（院長：辺見 泉）

辺 見 泉

陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科（部長：生垣舜二）

生 垣 舜 二

第一臨床検査センター（所長：藤林光男）

田 村 利 勝・佐 藤 良 美

東京総合臨床検査センター（部長：出口浩一）

出 口 浩 一

THERAPEUTIC STUDIES ON MALE
NON-GONORRHEAL URETHRITIS

—USE OF AT-2266—

〔Sapporo Clinical Research Group for STD〕

Yoshiaki KUMAMOTO (representative) and Shigeru SAKAI

*From the Department of Urology, Sapporo Medical College**(Director: Prof. Y. Kumamoto)*

Hirotoki TAMATE

*From Tamate Clinic**(Chief: Dr. H. Tamate)*

Tsutomu GOHRO

*From Sapporo Urology Clinic**(Chief: Dr. T. Gohro)*

Takeo INOKE

*From Inoke Clinic**(Chief: Dr. T. Inoke)*

Shigeo TABATA

*From Tabata Clinic**(Chief: Dr. S. Tabata)*

Hitoshi TANDA, Shuji KATO and Taketoshi SAKA

*From Higashi Sapporo Sanjukai Hospital**(Chief: Dr. H. Tanda)*

Izumi HENMI

*From Henmi Clinic**(Chief: Dr. I. Henmi)*

Shunji IKEGAKI

*From the Department of Urology, Self-Defense Force Sapporo Hospital**(Chief: Dr. S. Ikegaki)*

Toshikatsu TAMURA and Yoshimi SATOH

*From Daiichi Clinical Research Center**(Chief: Dr. M. Fujibayashi)*

Koichi DEGUCHI

*From Tokyo Clinical Research Center**(Chief: Dr. K. Deguchi)*

AT-2266 tablets were administered orally in a daily dosage of 600 mg for 7 consecutive days as treatment of non-gonorrheal urethritis in 106 cases. The therapeutic results in 90 cases were investigated, and a detailed analysis of various background factors was also performed.

Most of the patients were between 15 and 35 years old; 11.3% of the patients were between 15 and 19 years old. The source of infection was a "professional" woman such as a prostitute in 37 cases, and a non-professional woman in 53 cases. This is noteworthy because the source is more often a "professional" women in the case of gonorrhea. Bacterial isolates were obtained by culture of the urethral secretions. Most were gram-positive cocci, especially *S. epidermidis*, but, in 51.7 % of the patients, no bacteria could be cultured. The urethral secretion was purulent in 51.9% of the patients, and serous in the remaining 48.1%. The efficacy rates obtained when AT-2266 was administered in a daily dosage of 600 mg (in 3 divided oral doses) for 7 days were as follows. In the purulent secretion group, the 3-day and 7-day therapeutic efficacy (elimination of the secretion) rates were 24.2% and 61.2%. In the serous secretion group, the corresponding efficacy rates were 36% and 71.4%. Thus the therapeutic efficacy was slightly inferior in the purulent secretion group.

Oral administration of AT-2266 resulted in side effects in 5 of the patients (5.5%). These side effects consisted primarily of mild gastrointestinal disturbances, which did not require discontinued drug administration.

Key words: Nongonococcal urethritis, Therapeutic result, Enoxacin

は じ め に

男子尿道炎における尿道分泌物の症状は、膿性から漿性と膿性の混合更に漿性と、症例によりかなり巾のある外見を有している。そしてまたその病原微生物も淋菌から非淋菌すなわち *Chlamydia*, *Ureaplasma* 更に

は *Herpes virus* などまで多様である。

男子尿道炎を淋菌性と非淋菌性として分けてその尿道分泌物の性状を検討した報告では、Table 1 のごとくになっている¹⁾。

分泌物の性状が、膿性は淋菌性が3/4であるが、混濁（膿性と漿性との混合）では16.4%、漿性ではわず

Table 1. 男子尿道炎分泌物性状—淋菌性・非淋菌性との相違¹⁾—

分泌物性状	淋菌性	非淋菌性	淋菌性の占める割合
膿性(purulent)	74%	11%	76.2%
混濁(cloudy)	22%	56%	16.4%
漿性(clear)	3%	33%	5.5%
調査例数	1,795例	3,594例	33%

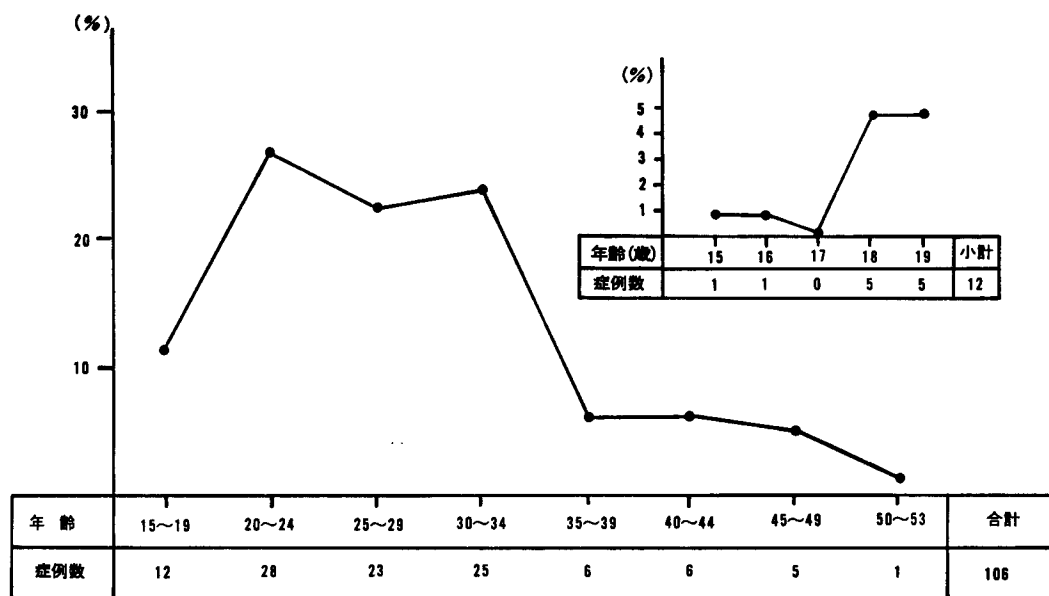


Fig. 1. 年齢の分布

か5.5%を占めるのみで他は非淋菌性であるとしている。このように男子尿道炎で非淋菌性の占める割合は高いが、その病原微生物の分離同定は技術的な問題から、一般臨床では不完全といわざるをえない。そのため治療薬剤の選定などについて必ずしも一定の基準を作って対処し難い点があり、臨床上述いのあるところである。

そこで今回比較的抗菌 spectrum の広い DNA 合成阻害を薬理作用とする、6 位の位置に弗素(F)の入った pyridone carboxylic acid 系合成抗菌剤である AT-2266 (Enoxacin) が開発されたので、それを用いて、非淋菌性尿道炎の治療を行ない、臨床成績を検討してみた。以下その詳細をまとめて報告する。

対 象

1982 年 6 月より 1983 年 5 月までにわれわれ札幌 STD 研究 group の診療施設を受診した非淋菌性尿道炎症例 106 例を対象とした。

症例は炎症性尿道刺激症状とともに尿道より膿性又

は漿性分泌物が比較的多いものを選択した。分泌物の鏡検にて Gram 陰性双球菌を認めず、しかも培養検査(膿性分泌物は全例 Transgrow 培地(Difco)で淋菌培養を施行した)にても淋菌を分離しえない症例を対象とした。

それら症例の背景因子をまとめると、次のごとくになる。

年齢分布は Fig. 1 に示すごとく、30 歳代前半までの症例が 83% 近くを占めているが、11.3% が 15~19 歳である点が注目される。

感染源を年齢別にまとめると、Fig. 2 のごとくになる。年齢が高くなるに従い歓楽街の女性の占める割合が多くなっている。しかし、Table 2 に示すごとく、全症例におけるそれら女性が感染源として占める割合が淋菌性尿道炎で 61.8% であるのに比して、この非淋菌性尿道炎では 34.9% となっているということは興味深いデータといつてよい。

潜伏期間は Table 3 に示すごとく、1 週間以内 71.4%、8~14 日が 17.5%、それ以上が 11.1% となっ

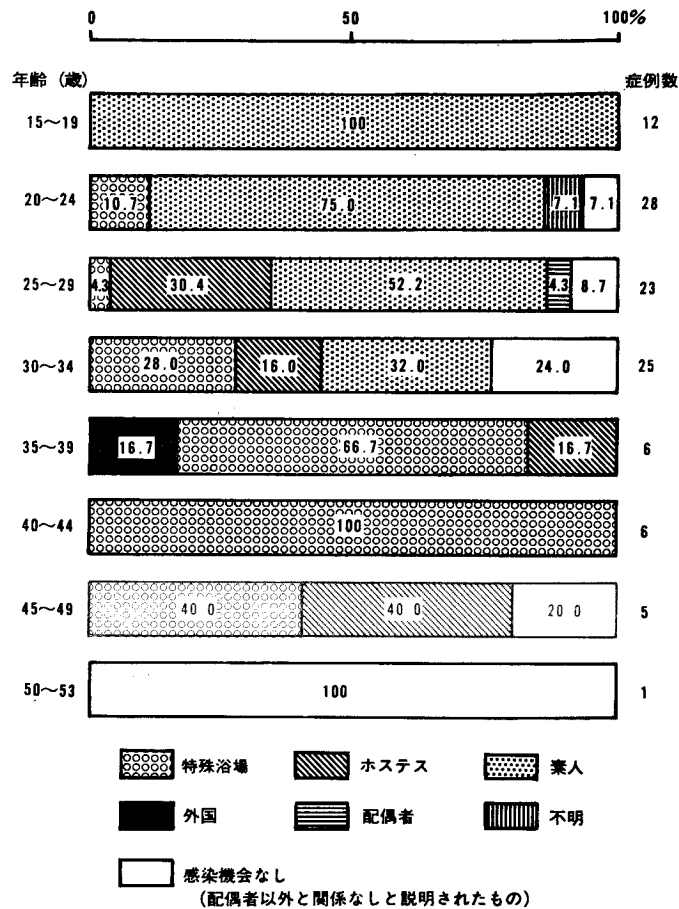


Fig. 2. 年齢別感染源の分布

Table 2. 淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎の感染源の比較

	淋菌性尿道炎	非淋菌性尿道炎
外国	1 (0.8)	1 (0.9)
特殊浴場	59 (45.0)	23 (21.7)
ホステス	22 (16.8)	14 (13.2)
素人	45 (34.4)	53 (50.0)
配偶者		1 (0.9)
不明	1 (0.8)	2 (1.9)
なし*	3 (2.3)	12 (11.3)

* 配偶者以外と関係なしと説明されたもの (): %

Table 4. 総合臨床効果判定基準

	著効	有効	やや有効	無効
(膿性) 分泌物 又は (膿性) 消失	消失	消失	(膿性の場合のみ) 漿 性 化	残存
尿中白血球	消失	残存		

Table 3. 潜伏期間

潜伏期間	症 例 数
2日	5
3日	4
4日	8
5日	8
6日	1
7日	19
8日	2
10日	4
11日	2
14日	3
20日	1
21日	2
25日	2
60日	1
90日	1
小 計	63(100.0)
不 明	43
合 計	106

(): %

ている。同時期に来診した淋菌性尿道炎での潜伏期間に比べると全体として長期のものが多くことがわかる。

検討対象106例における尿道分泌物の性状をみると、膿性分泌物55例（51.9%）、漿性分泌物51例（48.1%）となっている。膿性及び漿性混合の混濁性のものは、分けておらず、それらは膿性に入れてある。

治療効果判定

初診時、治療開始3日後及び7日後に受診させ、他覚所見ともに、分泌物及び尿中白血球の検査を行い、治療効果を判定した。

細菌学的検査としては、尿道分泌物があれば、すべてブイヨン入試験管にて培養し、細菌の分離同定を行なっている。しかし、細菌学的検査データは必ずしも起炎病原微生物をチェックしているとは限らないので、治療効果の判定はTable 4のごとく分泌物及び尿中白血球の効果のみに基づいて行なった。

治療効果判定基準は、淋菌性尿道炎では分泌物消失のみで著効としたが、この非淋菌性尿道炎では判定基準をもう一段厳しくして、分泌物消失に加え尿中白血球も消失したものを著効に、分泌物消失のみは有効とした。

なお、初診時の分泌物の性状が膿性分泌物の場合のみ、治療後分泌物は残存するが漿性になった場合は“やや有効”と判定した。淋菌性尿道炎では、このような症例は有効と評価しているが、臨床感覚上非淋菌性尿道炎治療における期待が厳しいため、このように決めてある。したがって、漿性分泌物例は“やや有効”の判定はない。

薬剤投与法の検討

複雑性尿路感染症や淋菌性尿道炎に対して1日600mg投与が行なわれているので、本疾患に対しても同じ投与量で、治療検討を行なった。

まず、その600mgを朝1回投与及び朝夕2回分

Table 5. 投与方法別の総合臨床効果の比較

投与量	分泌物	治療期間	著効	有効	やや有効	無効	計
600mg 分1	膿性	3日	0	0	3	2	5
		7日	0	1	3	1	5
600mg 分2	膿性	3日	0	0	1	0	1
		7日	0	0	3	0	3
	漿性	3日	1	0	0	2	3
		7日	1	0	0	1	2

Table 6. 投与前菌の分布

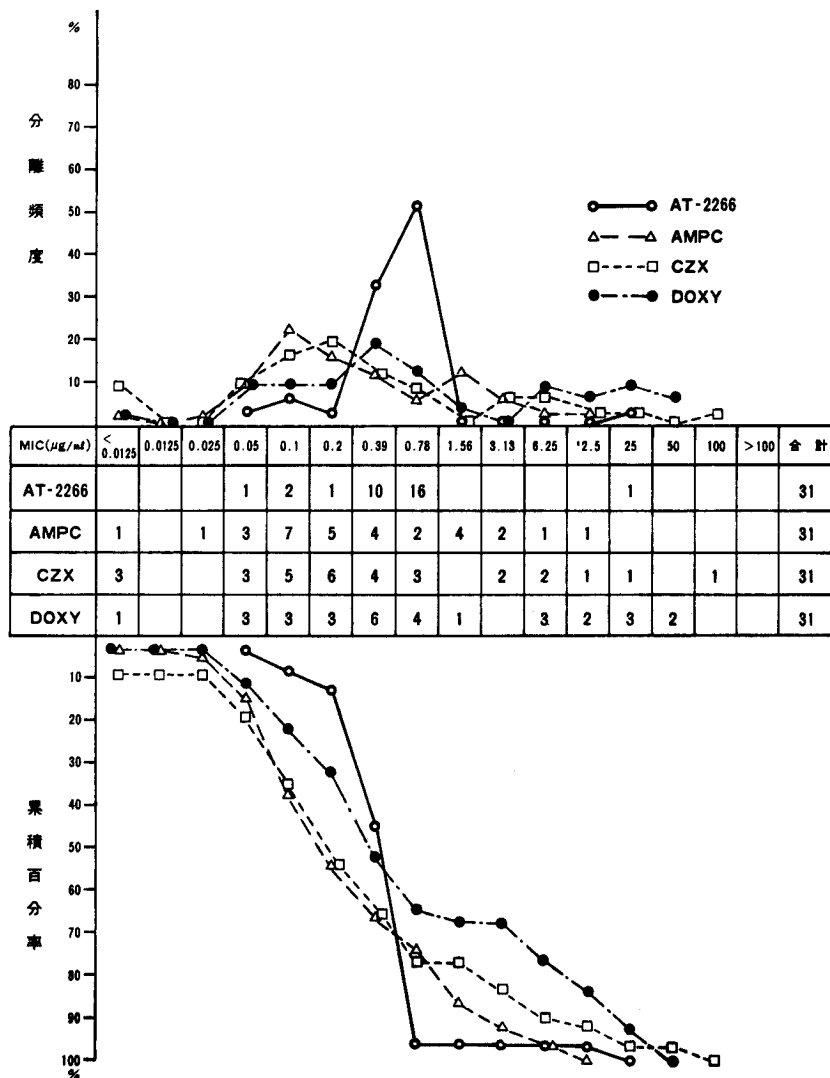
菌種	症例数	分泌物	症例数
グラム陽性菌	41 (45.1)	膿性	16(39.0)
	[S. epidermidis 37*	漿性	25(61.0)
	S. pyogenes 1**		
	S. vididas 1***		*膿性12
	Streptococcus sp 2**		漿性25
	Micrococcus 1**		**膿性
グラム陰性菌	3 (3.3)	膿性	0
	[E. coli 3]	漿性	3
菌陰性	47 (51.6)	膿性	28(59.6)
		漿性	19(40.4)
小計	91 (100.0)		
細菌検査未施行	15	膿性	11
		漿性	4
合計	106	膿性	55(51.9)
		漿性	51(48.1)

(): %

Table 7. 分泌物性状別の分離菌比較

分泌物 菌 種	膿 性	漿 性	計
グラム陽性菌	16 (36.4)	25 (53.2)	41 (45.1)
グラム陰性菌	0	3 (6.4)	3 (3.3)
菌 陰 性	28 (63.6)	19 (40.4)	47 (51.6)
小 計	44 (100.0)	47 (100.0)	91 (100.0)
細菌検査未施行	11	4	15
合 計	55	51	106

(): %

Fig. 3. *S. epidermidis* に対する MIC の分布 (10⁶ CFU/ml)

割投与の6例ずつ2群に分け1週間治療し投与法での有効率の差を検討した。その成績は Table 5 に示すごとくである。

少数例のためか両群間に特に差はなかったが本 trial も他の淋菌性尿道炎の trial に合わせて、その治療スケジュールと同様の 600 mg (分3) 投与で試みることにした。

細菌学的検討

尿道分泌物の細菌学的検索で得た結果をまとめると、Table 6 のごとくなる。検査した91例中47例(51.6%)は細菌陰性で、また細菌陽性例では、分離菌種の3株(3.3%)は *E. coli* で、他の42株(45.7%)はすべて GPC であった。しかも GPC 42株中の大部分の37株が *S. epidermidis* であるが、尿道常在菌とも考えられている。それが病原菌としてどのような意味を持っているのか明らかでない。

次にその細菌学的検査所見を分泌物の性状別に検討したものが Table 7 である。膿性分泌物群のほうが、細菌分離率が36.4%と低く、漿性分泌群の59.6%に比して推計学的に有意差にはならなかったが、かなりの差が認められている。

Chlamydia 感染などの可能性が膿性分泌物例に高いのかも知れない。今後の検討を要するところである。

分離された *S. epidermidis* について MIC (10⁶ CFU/ml) を測定した成績をまとめると、Fig. 3 のごとくなる。AT-2266 の MIC は31株中1株を除きすべて 0.78 µg/ml 以下の低値であった。AMPC,

CZX, DOXY ではかなりの頻度で 1 µg/ml の MIC の菌が認められていることと比較すると興味深い data である。

臨床治療成績

AT-2266 600 mg (分3) を原則として7日間投与を行なった。3日のみで7日治療後來院しなかった症例もあり、少し症例数に検査日で差があるが、3日間治療(58例)及び7日間治療(32例)の成績をまとめたのが Table 8 である。

尿道分泌物が膿性か漿性かで治療効果に差があるので、両群に分けて治療に対する反応を判定した。Table 8 に見られるように、膿性分泌物群は分泌物が膿性に変化することでやや有効が多いが分泌物が消失した有効例、更に尿中白血球も消失した著効例ともに、来診時漿性分泌物群に比して治療効果は劣る。3日間治療で有効以上が膿性分泌物群で24.3%、漿性分泌物群で36.0%、7日間治療ではそれぞれ61.2%、71.4%となっている。

7日間治療後の所見から主治医が追加治療が好ましいと考えられた症例には、更に7日間治療を続行した。Table 9 に詳細な治療 follow up data を示したが、下段C群がその14日間治療例である。追加治療が必要と考えられたということが示すように、これら症例は3日間及び7日間治療での治療成績も、当然のことながら他の AB 群に比してやや劣っている。

3日及び7日治療の成績を、分泌物の性状と細菌学的検査所見との関係をまとめたものが Table 10 で

Table 8. 総合臨床効果

判定日	分泌物	著効	有効	やや有効	無効	合計
3日目	膿性	2 (6.1)	6 (18.2)	20	5	33
		8 (24.3)				
	漿性	4 (16.0)	5 (20.0)	0	16	25
7日目	膿性	5 (27.8)	6 (33.3)	7	0	18
		11 (61.1)				
	漿性	7 (50.0)	3 (21.4)	0	4	14
		10 (71.4)				

(): %

Table 9. 総合臨床効果

群	来院日	分泌物	3日間治療				7日間治療				14日間治療			
			著効	有効	やや有効	無効	著効	有効	やや有効	無効	著効	有効	やや有効	無効
A	0→3日 (26例)	膿性	0	2	10	3								
		漿性	2	3	0	6								
B	0→3日→7日 (21例)	膿性	2	3	6	2	5	4	4	0				
		漿性	1	2	0	5	5	2	0	1				
C	0→3→7→14日 (11例)	膿性	0	1	4	0	0	2	3	0	1	1	3	0
		漿性	1	0	0	5	2	1	0	3	4	1	0	1

Table 10. 投与前分離菌種別の総合臨床効果

投与前菌種	分泌物	3日間治療				7日間治療			
		著効	有効	やや有効	無効	著効	有効	やや有効	無効
グ陽性菌	膿性	2	1	7	2	4	0	4	0
	漿性	2	3	0	9	3	1	0	3
グ陰性菌	膿性								
	漿性	0	1	0	1	1	0	0	0
菌陰性	膿性	0	5	13	3	1	6	3	0
	漿性	2	1	0	6	3	2	0	1

ある。GPC 分離群と菌陰性群との間に特に有意の差は認められていない。

AT-2266 の副作用

投与薬剤の副作用を検討した症例は90例である。そのうち、副作用の出現したものは5例(5.6%)で症状はそれぞれ、嘔吐、胃部不快感、食欲不振、胃腸障害、丘疹、しびれなど、比較的軽微で薬剤投与中止例はなかった。

考 察

非淋菌性尿道炎の起炎病原微生物が細菌をはじめとして、*Ureaplasma*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes virus* など広く多種にわたるため、症例別にそれを確認することは一般臨床上技術的に不可能に近い。また例えば時々分離される *S. epidermidis* や *Ureaplasma* などは、症状のない正常男子尿道からも分離されることもあり、それらが、それぞれ単独で症例に尿道炎を発症せたと断定することに躊躇せざるをえないこともある。

最近 *Chlamydia trachomatis* の検査が単純化され、モノクローナル抗体を用いた蛍光抗体染色で、尿道 smear を直接検索して *Chlamydia* の存在を確認することが可能になりつつある。本治療研究の対象とは異なるが、男子非淋菌性尿道炎60例中24例(40.0%)に

Chlamydia trachomatis を検出している。また淋菌性尿道炎でも61例中13例(21.3%)に検出されており、これが非淋菌性尿道炎の原因となっていると考えられる²⁾。

このように各種病原微生物の感染により生ずる非淋菌性尿道炎ではあるが、その臨床症状は局所の炎症反応の強い淋菌性感染に比して軽いものが多い。そのため淋菌感染よりやや潜伏期間も長くなっている。尿道分泌物も量が少なく、漿性のものも半数には見られている³⁾。

感染源を分析してみると、Table 2 に示すごとく淋菌感染とはほぼ同じような傾向で歓楽街の女性との交渉からの罹患率が少なくない。しかし、それら女性と素人女性の比が37:53であり、淋菌感染の場合81:45と較べるとやや趣きを異にする。

このように素人女性からの感染が多いことは、非淋菌性尿道炎の病因となる病原微生物の病原性が弱く、骨盤内感染の併発による症状発現もあるとされているが、一般に自覚症状が軽微であるため、それと自覚されず、かなり一般人の間に流行していることを示唆しているのかもしれない。これは今後公衆衛生的立場から積極的に検討されるべき点と考えている。

さて以上のように *Chlamydia trachomatis* をはじめとする各種病原微生物のいずれが起炎微生物であるか明らかでない個々の非淋菌性尿道炎患者に対する治療

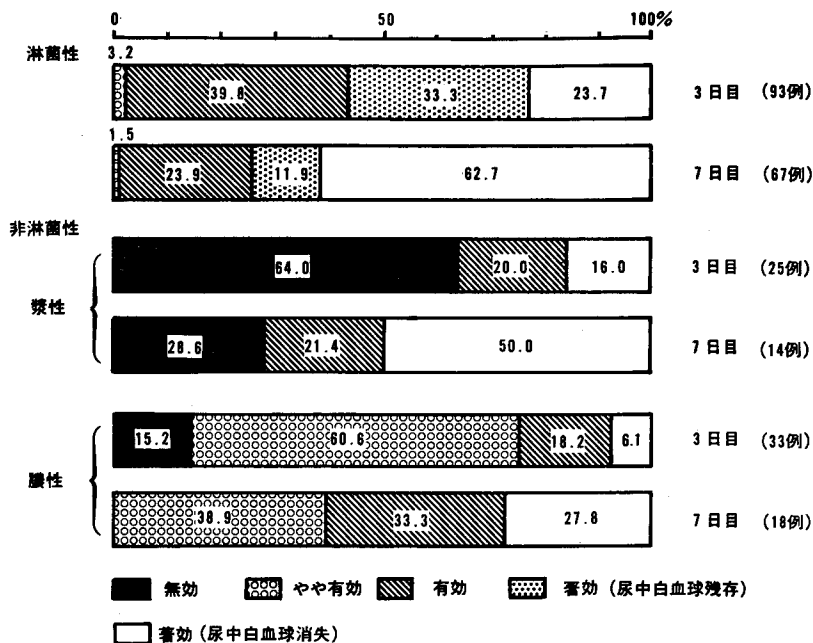


Fig. 4. 淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎の総合臨床効果の比較

薬を選択することは、極めて臨床上一難しいところである。

今回 DNA 合成阻害を抗菌機序とする、比較的抗菌 spectrum の広い pyridone carboxylic acid 系薬剤である AT-2266 が、どの程度上記のごとき症例群に治療効果があるかが、興味があるところであり、それを検討したのが、本試験研究である。

一口に非淋菌性尿道炎といっても、Table 7 に示すように、分泌物が膿性のものと漿性のものとがあり、今回の対象症例ではそれぞれが51.9%、48.1%とほぼ半数ずつに見られている。緒言で述べたように、アメリカの Rothenberg の報告では膿性の76%は淋菌性であり、膿性及び膿性漿性混合を含めると、淋菌性が39.7%となっている¹⁾。われわれは漿性混合例も加えて膿性としているが、このデータからすれば、膿性でも6割が非淋菌性ということになる。

淋菌感染でなくてもかなりの例に膿性分泌物（漿性との混合のものが多い）を認めているが、膿性と漿性との間に病原微生物にどのような違いがあるか明らかになっていない。われわれの細菌培養成績では膿性のほうが GPC 分離がむしろ少ないという結果であり、膿性分泌物例に、あるいは *Chlamydia trachomatis* などの感染が多いのかもしれない。これは今後の詳細な臨床研究の結果を待たねば結論を得ないところである。

しかし、いずれにせよ同じ非淋菌性尿道炎と診断しても、今回の AT-2266 への治療効果は膿性分泌物例がやや劣るという成績になっている。これを同様に、本薬剤で検討した淋菌性尿道炎の治療成績も加えて比較したものを Fig. 4 にまとめてみた。3日間及び7日間の治療成績ともに、治療効果は淋菌性尿道炎、漿性分泌物排出型非淋菌性尿道炎、膿性分泌物排出型非淋菌性尿道炎の順に悪くなっている。とはいえ、7日間治療で非淋菌性尿道炎の約6～7割は本薬剤で分泌物の消失をみていることは現在、非淋菌性尿道炎の主要な病原体 *Chlamydia*, *Ureaplasma* などが考えられ、これらを考慮に入れてもかなりの成績であり、臨床評価してよい成績と考えている。

上記3群すべての成績で3日間より7日間治療のほうが有効例が多くなっている。このことから考えると、本薬剤では一応1週間は投与し、反応を見るべきものとする。そのうえで治療効果が不十分な分泌物残存例や尿中白血球残存例でも、他薬剤例えば tetracycline 系薬剤に変更していく必要があろう。

なお本剤の副作用としては、90例中5例(5.5%)に軽微ながら胃腸障害が見られていた。しかし投与中止に至るものではなく、臨床使用上特に問題はないと考えている。

ま と め

非淋菌性尿道炎症例に対し、AT-2266 1日 600 mg 7日間投与し、その治療成績の検討とともにそれら症例の各種背景因子の詳細な分析も合わせて行なった。

1) 非淋菌性尿道炎症例106例の年齢分布は10歳代後半から30歳代前半にかけて症例が多く15歳～19歳が11.3%にもなっている。

2) 感染源は飲楽街女性：素人女性の比が37：53と素人女性が多く、淋菌感染症のそれと逆転している点注目される。

3) 尿道分泌物培養で得られた分離菌は、ほとんどがGPCことに *S. epidermidis* であったが、全症例の51.6%は菌陰性であった。

4) 尿道分泌物の性状は膿性のものが51.9%、漿性のものが48.1%に見られた。

5) AT-2266 1日 600 mg (分3服用) 7日間投与による有効率は次のごとくである。すなわち膿性分泌物例群では、3日間及び7日間治療成績が有効率(分泌物消失)がそれぞれ24.3%、61.1%であり、漿

性分泌物例群ではそれぞれ、36.0%、71.4%であった。膿性分泌物例群のほうが治療効果がやや劣るという成績になっていた。

6) AT-2266 服用による副作用は90例中5例(5.5%)に軽度の胃腸障害を中心として症状発現を見たが、投与中止の必要なものはなかった。

文 献

- 1) Rothenberg R and Jirdson N: The clinical diagnosis of urethral discharge. *Sex Transm Dis* 10: 24～28 1983
- 2) 恒川 琢司・熊本 悦明・酒井 茂: FITC 標識 monoclonal antibody を用いた直接塗抹標本蛍光染色による *Chlamydia trachomatis* 尿路性器感染症の臨床的検討. *感染症誌* 59: 478～485, 1985
- 3) 西浦常雄: 非淋菌性尿道炎. *臨床医* 10: 1426～1427, 1984

(1986年1月4日迅速掲載受付)